

# miRNA 调控 JAK2/STAT3 信号通路在抑郁症及其共病疾病发展中的研究进展

黄飞扬 康美怡 张馨月 张瑞 徐靖 马聪 柴保玉 陈旭鹏 聂春平 龙思霏 张萌\*  
(齐齐哈尔医学院 黑龙江省齐齐哈尔市 161000)

**摘要:** miRNA 在许多信号转导途径中发挥着广泛的作用,在抑郁症及许多肿瘤的发生中发挥着良好的调节作用。JAK2/STAT3 信号通路是一条复杂的细胞级联通路,参与多种生物调节过程。本文总结了近几年 miRNA 在有关 JAK2/STAT3 信号通路调节作用中的进展,并通过不同种类的 miRNA 调控 JAK2/STAT3 信号通路时分别讨论了在抑郁症及其在 IgA 肾病、胰腺癌、胃癌等易出现抑郁症共病疾病中起到的作用,揭示了不同种类的 miRNA 调控 JAK2/STAT3 信号通路在疾病发展中的研究进展,为抑郁症及相关疾病的治疗和研究提供更多思路。

**关键词:** miRNA; JAK2/STAT3 信号通路; 抑郁症; 共病

miRNA 是较小的单链 RNA 分子,它是具有高度保守性的非编码 RNA。它对细胞具有广泛的调控作用。当 miRNA 处于不同发育阶段时,它们之间的水平是有一定差异性的<sup>[1]</sup>。不同的 miRNA 分子分别具有不同调控的作用,在抑郁症及肿瘤方面发挥着很重要的作用,特别是诊断、治疗和预后方面。它能结合特定的靶基因,对下游靶基因进行调节,使其转录和翻译,发挥肿瘤启动子和肿瘤抑制子的效力。

JAK2/STAT3 信号通路可以转换和传导多种信号。它不仅能提高许多促炎细胞因子的水平,还能参与多种生物调节过程。当 JAK2/STAT3 信号通路开始被深入研究时,人们发现 JAK2 作为蛋白酪氨酸激酶家族的一员,在许多生理反应过程中发挥着不可替代的调节作用。另一些信号分子,如 STAT1、STAT3 和 STAT5 也受 JAK2 调控<sup>[2]</sup>。

### 1.miRNA 及 JAK2/STAT3 信号通路与抑郁症之间的关联

miRNA 与抑郁症具有密切联系,据报道 miRNA-16、miRNA-124 相对表达量均与抑郁症严重程度具有相关性,调控其表达水平可能为抑郁症的治疗提供新的思路<sup>[3]</sup>。有研究表明,调控 JAK2/STAT3 信号通路使其表达水平降低时,会明显改善鼠抑郁样行为<sup>[4]</sup>。因此,研究 miRNA

调控 JAK2/STAT3 对抑郁症状的影响具有重大意义。

### 2.miRNA-21 调控 JAK2/STAT3 信号通路对 IgA 肾病肾纤维化产生的影响

原发性肾小球疾病最常见的类型之一就是 IgA 肾病。研究发现糖尿病肾病和肾纤维化的发生都与 miRNA-21 有密切关系。据报道,当 miRNA-21 抑制剂添加到 IgA 肾病大鼠模型时发现在大鼠炎症细胞浸润和系膜的扩散间充质纤维化水平明显降低。在肾脏组织中, JAK2、P-JAK2、STAT3 和 P-STAT3 蛋白表达水平显著降低。在血清和肾脏组织中, miRNA-21 表达水平显著降低;因此,在抑制 miRNA-21 时, IgA 肾病大鼠肾组织损伤可得到明显改善,这可能与 JAK2/STAT3 信号通路有关,对于 TGF- $\beta$  1、MMP-9 等此类蛋白的表达与 miRNA-21 调节有关<sup>[5]</sup>。

### 3.miRNA-216a 靶向 JAK2/STAT3 信号通路增加胰腺癌放疗敏感

胰腺癌是极难被治愈的疾病,在确诊时,大多患者已经失去了通过手术进行治疗的机会,故多数胰腺癌患者以放化疗为主要手段进行治疗。然而,胰腺癌细胞对放疗并不敏感。据研究,通过增强胰腺癌放疗的敏感性,可使 miRNA-216a 对 JAK2/STAT3 信号通路进行调节,为有效的靶向下调,这为 miRNA 靶向增加放疗增敏性实验

研究奠定了基础<sup>[5]</sup>。本研究还发现, JAK2 在放疗抵抗胰腺癌组织中高表达, JAK2 可能参与了胰腺癌放疗抵抗, 它可能是预测胰腺癌预后和疗效的生物标志物<sup>[6]</sup>。

4.miRNA-216a 通过靶向 JAK2/STAT3 介导的 EMT 过程来抑制胃癌细胞的转移

胃癌是极其多见的癌症疾病, 也是治疗成功率最低的疾病之一。胃癌患者最终临床结果极差, 主要是由于胃癌的局部和全身转移。多种信号通路与胃癌转移相关, 如 JAK2/STAT3 信号通路。MiRNAs 被认为是胃癌转移的关键调控因子<sup>[7]</sup>。研究表明, miRNA-216a 在胃癌组织中表达与匹配的非癌组织相比过低<sup>[8]</sup>。MiRNA-216a 水平较低的胃癌患者总生存期明显较短。过表达 miRNA-216a 可抑制 MGC-803 细胞的迁移和侵袭, 而敲低 miRNA-216a 则对 SGC-7901 细胞的转移行为产生相反的影响。综上所述, 这些数据表明 miRNA-216a 可能通过靶向 JAK2/STAT3 介导的 EMT, 在胃癌的发展中发挥肿瘤抑制 miRNA 的作用。

#### 5.总结与展望

多数 miRNA 可以作为癌基因或肿瘤抑制因子, 随着近几年人们对 JAK2/STAT3 信号传导通路的深入研究, 发现 JAK2 是蛋白质-酪氨酸激酶家族的成员, 是许多生理和病理过程的重要调节剂。因此, 经过人们对 miRNA 与 JAK2/STAT3 信号通路的深入研究, 发现不同种类的 miRNA 通过调节 JAK2/STAT3 信号通路可以对不同的疾病起到缓解和治疗的作用。本文为 miRNA 通过调节 JAK2/STAT3 信号通路对抑郁症及其相关共病疾病起到的作用提供了部分思路, miRNA 调节 JAK2/STAT3 信号通路的研究仍有待继续。相信随着研究的深入, 人们对于 miRNA 以及 JAK2/STAT3 信号传导通路的研究会有更多突破, 有关疾病的治疗也会更加的有效和安全。

#### 参考文献:

[1]Treiber T,Treiber N,Meister G.Regulation of

microRNA biogenesis and function [J].Thromb Haemost,2012,107:605-610.

[2]Kiu H,Nicholson SE.Biology and Significance of the JAK/STAT Signalling Pathways[J].Growth Factors,2012,30(2):88-106.

[3]徐彩霞,蒋庆.miRNA-16、circRNA-100679、miRNA-124 表达水平与抑郁症严重程度的相关性研究[J].蚌埠医学院学报, 2024,49(01):85-88.DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.019.

[4]王上,董文娟,刘鹏亮,等.JAK2-STAT3 信号通路在天麻素改善小鼠抑郁样行为中的作用研究[J].现代生物医学进展, 2021,21(19):3622-3627.DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.005.

[5]李梦岚,徐秀,谭琴.miRNA-21 调控 JAK2/STAT3 信号通路对 IgA 肾病模型大鼠肾纤维化的影响[J].川北医学院学报,2020,35(06):952-956.

[6]王思亮. MicroRNA-216a 靶向 JAK2/STAT3 信号通路增加胰腺癌放疗敏感性的机制研究[D].中国医科大学,2019:1-64.

[7]Tsai MM,Huang HW,Wang CS,et al.MicroRNA-26b inhibits tumor metastasis by targeting the KPNA2/c-jun pathway in human gastric cancer[J].Oncotarget.2016,7:39511-39526.

[8]Tao Y,Yang S,Wu Y,et al.MicroRNA-216a inhibits the metastasis of gastric cancer cells by targeting JAK2/STAT3-mediated EMT process [J].Oncotarget.2017,8(51):88870-88881.

【基金项目】黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(S202311230059)